FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 # THÈSE N° 909

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

CHIN SHING POK

Né le 28 Février 1939 à HONG-KONG

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA "FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE"

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Président)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0023

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

CHIN SHING POK

Né le 28 février 1939 à Hong-Kong

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
LA "FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE"

-:-

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G),SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN	Georges BROUET
1er assesseur	Daniel BARGETON
2e assesseur	Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

	MM.
Biophysique médicale	
à titre personnel	KELLERSHOHN (L)
- -	GOUGEROT (L)
- -	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R) TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
à titre personnel	RACADOT (J)
Microbiologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P)
à titre personnel	BARBIER (P)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
à titre personnel	LOEPER (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R) LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) MALMEJAC (J) PARROT (J)
à titre personnel	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale	BUGE (A) BRICAIRE (H) CORNET (A) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale	
à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)
- - -	BOUSSER (J)
- - -	DREYFUS (B)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M)
Broussais	MILLIEZ (P)
Cochin	PEQUIGNOT (H)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Pitié	DREYFUS (G)
Saint-Antoine	BOUDIN (G)
-	CONTE (M)
-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
à titre personnel	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)
à titre personnel	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H)
à titre personnel	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M) LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R) N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
à titre personnel	CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
à titre personnel	LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale	CECCAL (P) HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET (J) GREMY (F) PELLERIN (P)
Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .... Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mme FORGET (F) Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), LE NOIR (G)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY (M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

En hommage et respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Olav THULESIUS

- Docent (Maître de conférences) à l'Université de GÖTEBORG, Suède
- Chef de service de laboratoires physiologiques cliniques de VÄXJÖ, Suède.

qui a bien voulu m'accueillir dans son service à l'Hôpital de VÄXJÖ et m'a fait bénéficier de son enseignement avec une amicale bienveillance.

Il m'a proposé le sujet de cette thèse, et m'a autorisé à présenter le dossier de l'un de ses malades. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon attachement.

A Madame le Docteur Monique LÊ et
Monsieur le Docteur CHUNG KIEN HOA

qui m'aidaient fraternellement
pendant mes études en FRANCE.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
LA "FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE"

P L A N

- INTRODUCTION

I - HISTORIQUE

II - RAPPEL CLINIQUE

III - EXAMENS PARACLINIQUES

IV - NOTIONS D'ANATOMOPATHOLOGIE

V - ETIOLOGIE

VI - UN CAS CLINIQUE

CONCLUSIONS

-:-

INTRODUCTION

-:-

La définition de la fibrose endomyocardique ne peut être basée, à l'heure actuelle, que sur une définition anatomopathologique correspondant comme son nom l'indique, à la présence d'une couche épaisse de fibrose, diffuse ou groupée, tapissant certaines régions de la cavité du coeur, et respectant généralement les valves cardiaques.

Cette fibrose s'accompagne macroscopiquement d'une dilatation et d'une hypertrophie des deux ventricules, s'étendant parfois aux deux oreillettes.

Cliniquement, c'est le tableau d'une insuffisance ventriculaire droite ou gauche, d'installation rapide, qui conduit à une insuffisance cardiaque globale, pouvant d'ailleurs survenir d'emblée et qui aboutit à la mort en 3 semaines à 12 mois, chez des sujets auparavant bien portants, sans aucun antécédent de rhumatisme articulaire aigu, d'hypertension artérielle ou d'incidents coronariens.

Cette maladie, relativement rare, dont l'étiologie reste encore inconnue malgré les nombreuses hypothèses soulevées, a donné lieu à de sérieuses controverses et son individualité même est sujette à discussion. Son appellation n'est d'ailleurs pas encore unifiée, et nous citerons simplement, pour mémoire,

quelques uns des noms qui correspondent à la définition anatomopathologique précédente :

- Hypertrophie cardiaque d'étiologie indéterminée de l'adulte jeune (LEVY 1933)

- Endocardite pariétale fibroplastique avec éosinophilie sanguine, ou Endocardite de LOFFLER (1936)

- Hypertrophie myocardique d'étiologie inconnue avec insuffisance cardiaque (KAPLAN 1938)

- Maladie myocardique d'origine indéterminée (Von BOUSDORFF 1939)

- Fibrose de l'endocarde et du myocarde avec thrombose murale (SMITH J.J. 1943)

- Endocardite constrictive (Me KUSIEK 1952)

- Thrombo-endocardite pariétale récurrente (M. NICOL 1953)

- Collagénose cardio-vasculaire avec fibrose endocardique pariétale, ou collagénose avec endocardite thrombosante (BECKER 1953)

- Fibrose endomyocardique (DAVIES et BALL 1954)

- Fibro-élastose endocardique primitive chez l'adulte (OSBORNE BARTLEY, THULESIUS et COLLABO 1963)

- Endocardite pariétale fibroplastique (GERBAUX 1966).

Il semble que ces auteurs aient décrit par ces termes des affections cardiaques relativement voisines, mais il n'est guère possible,

dans l'état actuel des connaissances, d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie réellement unique, puisque les causes ne sont pas encore dégagées.

Selon DAVIES et COLES (1960), la fibrose endomyocardique est différente, en particulier, de l'endocardite de LÖFFLER.

Selon certains auteurs (comme GERBAUX), les différences anatomiques et histologiques mises en relief par DAVIES, ne sont que secondaires et ils estiment qu'une telle distinction n'est pas justifiée.

Cette étude n'aura pas pour but de trancher le dilemne en apportant des éléments nouveaux pour confirmer ou infirmer ces assertions, mais plus modestement, nous nous proposons de faire le point des éléments connus à l'heure actuelle sur les différentes descriptions correspondant à ce groupe de maladies, dont la caractéristique essentielle demeure la présence de fibrose sur l'endocarde.

Après un rappel historique sur les écrits parus jusqu'à ce jour, nous essaierons d'aborder l'aspect clinique de la maladie, très multiforme, qui sera complété par le dossier d'un cas récent que nous décrirons en détail dans le dernier chapitre.

L'étude de la clinique sera complétée par l'apport des examens paracliniques pratiqués au décours de la maladie, c'est-à-dire la radiographie, l'électrocardiogramme, le cathétérisme cardiaque, le phlébogramme, la ciné-angiocardiographie, les examens biologiques etc...

Nous reprendrons enfin l'aspect histologique des lésions qui demeure fondamental bien que

l'examen ne puisse être réalisé que post mortem, et ne possède qu'une valeur diagnostique rétrospective.

Enfin, nous essaierons de rassembler les différentes hypothèses émises sur l'étiologie de la maladie, en sachant toutefois qu'aucune n'a pu encore être parfaitement démontrée.

Cette mise au point nous permettra de clarifier les notions acquises sur ce type de maladie et de tenter d'unifier, autant que faire se peut, tous les éléments disparates dont le point commun et fondamental est "la fibrose de l'endocarde".

-:-

CHAPITRE I

-:-

HISTORIQUE

-:-

La fibrose endomyocardique semble avoir été signalée pour la première fois par JOSSERAND et GALLAVARDIN en 1901, puis par BANMLER en 1911, et par LANDAU en 1927. En effet c'est à LÖFFLER en 1936 que revient le mérite d'avoir individualisé, pour la première fois, la forme d'endocardite qui a pris son nom : il la décrivit à la fois cliniquement et anatomiquement, et la rapprocha de deux autres observations recueillies vingt ans auparavant. Il signala l'éosinophilie particulière à cette forme et évoqua l'hypothèse d'un mécanisme allergique, admise encore actuellement par un grand nombre d'auteurs.

Toutefois DAVIES, en 1960, estima que l'endocardite décrite par LÖFFLER, correspondait à une entité particulière et ne devait pas être confondue avec la fibrose endomyocardique.

On attribue à HENNESSEY et WILLIAMS (cités par DAVIES en 1948) la première description de cette dernière fibrose, basée sur un cas survenu en OUGANDA.

Quarante autres cas sont relevés ensuite, dans l'Ouest Africain : BEDFORD et KONSTAM, en 1946 publient un article à leur sujet ; depuis 1947, DAVIES poursuit cette étude, également en OUGANDA, et y consacre de nombreux articles.

Depuis lors un certain nombre d'observations de KAMPALA et d'IBADAN sont successivement publiées (BALL 1954 ; DAVIES et BALL 1955) (SHILLINGFORD et SOMERS 1961) (ABRAHAMS 1962) (PARRY et ABRAHAMS 1965).

D'autres cas sont en outre notés au SOUDAN (O'BRIEN 1954), en Côte de l'Or (EDINGTON 1954), en Rhodésie du Sud (GELFAND 1958), au Kenya (TURNER et MANSON-BAHR 1960), au Nigéria et au Ghana (EDINGTON 1954), (ABRAHAMS et BRINDGEN 1961), au Congo-Brazzaville (PENCHOT et Coll. 1960).

En somme, cette maladie semble extrêmement répandue dans certaines régions de l'Afrique Centrale et peut être de l'Afrique du Sud (Ouest Africain, Nigéria, Afrique du Sud, Rhodésie, Soudan). Elle y serait responsable de 10 p.cent des insuffisances cardiaques (DAVIES) et serait trouvée dans 0,5 à 1 p.cent des autopsies.

Par contre, les publications d'Europe et des autres pays ne portent que sur quelques cas isolés :

- CEYLAN (Nakajima 1961)
- BRESIL (Fagundès 1963)
- COLOMBIA (Corréa 1963)
- U.S.A. (Mc. Namara 1959)
- PORTUGAL (Coelho 1963)
- GRANDE BRETAGNE (Black et Fowler 1965)
- FRANCE (Gerbaux 1966)
- SUEDE (Bartley, Thulésius et coll. 1963)
  (Belfrage, Jan Larsson et coll. 1965)

Il convient de remarquer que les études du Dr. R. WENGER, portant sur un nombre considérable d'observations peuvent donner des notions fort utiles dans cette étude.

En résumé, il semble que les auteurs Anglo-saxons attribuent à DAVIES la première description clinique et histologique de la maladie. Toutefois, il apparaît que la maladie de LÖFFLER puisse être rattachée par de nombreux points à la description de DAVIES et précède celle-ci d'une dizaine d'années.

-:-

CHAPITRE II

-:-

RAPPEL CLINIQUE

-:-

Nous tenterons d'exposer ici l'ensemble des différents signes cliniques permettant, d'après la littérature mondiale, de décrire la maladie, dont la caractéristique essentielle demeure, rappelons-le, l'absence de tableau typique permettant un diagnostic de certitude.

Il semble toutefois qu'il soit possible de distinguer une phase de début, et une période d'état, dont l'issue demeure actuellement fatale.

1 - D E B U T

La phase de début revêt un aspect très atypique et peut se présenter sous trois formes différentes qui se caractérisent de la façon suivante :

- Le tableau peut être dominé par une altération de l'état général, d'installation insidieuse mais rapidement progressive, marquée par :

- de l'asthénie
- un amaigrissement
- des périodes fébriles.

Ce dernier caractère serait, selon certains auteurs, d'importance capitale pour orienter

le diagnostic (R. WENGER) (S. BELFRAGE et coll.).

Mais on rencontre également souvent un tableau totalement différent dominé par des signes évoquant une cardiopathie et pouvant survenir d'emblée chez un individu sain, tels que :

- Dyspnée d'effort
- Orthopnée
- Dyspnée nocturne
- Toux sèche
- Cyanose

avec ou sans oedème des membres inférieurs.

Parfois, le début est marqué par un accident aigu :

- Embolie pulmonaire
- Pneumopathie
- Crise d'asthme bronchique
- Syndrome abdominal aigu pouvant même conduire à une laparotomie
- Un tableau d'encéphalite (CASTAIGNE P. et LHERMITTE F.)

Signalons, enfin, que le diagnostic peut parfois être évoqué avant même toute apparition de symptômes, par la découverte fortuite d'une forte éosinophilie sanguine isolée sans parasitose (surtout dans la forme de LÖFFLER).

Quelle que soit la forme de début, la période d'état survient rapidement et conduit à la mort dans un délai de 3 semaines à 10 mois (BLACK et FOWLER).

2 - PERIODE D'ETAT

a) Signes généraux et fonctionnels

Dans la majorité des cas, un tableau de défaillance cardiaque avec épisodes de rémission

domine la scène clinique.

Les signes cardiaques varient considérablement suivant les cas, ou, chez un même malade, suivant les périodes de l'évolution. Ils sont généralement à type de :

- Cyanose
- Dyspnée
- Dyspnée de type CHEYNE-STOKES
- Oppression thoracique
- Palpitation

Ils peuvent également évoquer un oedème aigu du poumon, une crise d'asthme cardiaque souvent nocturne. L'oedème des membres inférieurs, accompagné de pesanteur, et l'ascite ne sont pas rares. Des hémoptysies ont souvent été signalées, avec parfois un tableau d'embolie pulmonaire. Des crises d'angine de poitrine ont été également décrites. Au maximum peut survenir un collapsus mortel (BLACK).

Parallèlement l'état général du malade est plus ou moins altéré avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La fièvre est présente dans la moitié des cas, et en général intermittente; elle est parfois, mais non toujours en rapport avec des complications thrombo-emboliques, cette augmentation de la fièvre oriente les recherches d'ordre pathogénique, mais n'a pas encore permis de conduire à une hypothèse vérifiée.

Les complications extra-cardiaques sont assez rares, mais ont toutefois été rencontrées. Nous ne ferons que les citer pour mémoire :

- Infarctus mésentérique
- Infarctus splénique
- Hémiplégie (SMITH et FURTH)
- Sclérose multiloculaire (MUMME)
- Encéphalite (ALAJOUANINE et coll.)

- Méningo-encéphalite
- Quadriplégie régressive (GRAY)
- Douleur articulaire
- Eruptions de divers types : papuleuses, nécrosantes, urticariennes, purpuriques
- Anomalies digestives : ictère, hématémèse, ulcère gastrique, ou duodénal.

Toutes ces complications sont susceptibles d'aggraver le diagnostic.

Quels que soient les signes présents, l'évolution est rapidement mortelle malgré le traitement symptomatique instauré.

b) Signes physiques

Les bruits du coeur sont modifiés, mais non caractéristiques de maladie. Nous ne pouvons qu'énumérer les anomalies les plus fréquemment rencontrées :

- Tachycardie isolée ou associée à un bruit de galop généralement protodiastolique
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire
- Souffle systolique de pointe, de timbre habituellement doux et d'intensité modérée, évoquant une insuffisance mitrale fonctionnelle, mais parfois le souffle est intense et rude avec irradiation axillaire gauche ; dans certains cas, on a même noté un faible roulement diastolique suggérant un léger rétrécissement mitral.
- plus rarement un souffle diastolique de pointe
- un souffle systolique xyphoïdien, intensifié par l'apnée post-inspiratoire est parfois retrouvé.

Parfois le diagnostic différentiel avec une affection du péricarde est difficile. DAVIES communique à ce sujet neuf observations dans

lesquelles on retrouve les signes suivants :

- augmentation du volume du coeur
- écrasement de la différentielle
- pouls paradoxal
- assourdissement des bruits du coeur.

Dans l'ensemble le clinicien se trouve finalement devant un tableau d'insuffisance cardiaque apparamment primitive avec turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, gros foie expansif, oedème de membres inférieurs, parfois splénomégalie modérée et indolore.

4 - Formes cliniques.

Trois grandes formes sont généralement individualisées, mais leur distinction est surtout basée sur le caractère anatomopathologique et nous les décrirons en détail au chapitre IV.

Les formes symptomatiques sont par contre nombreuses, étant donné l'aspect atypique et multiforme des signes fonctionnels et physiques.

Signalons toutefois les formes où les complications extra-cardiaques dominent la scène :

- formes neurologiques
- formes rénales
- formes digestives, etc.

Enfin nous ne ferons que citer la forme latente totalement asymptomatique qui se révèle par un collapsus d'emblée mortel (MARTIN et collab.), les lésions de fibrose endomyocardique sont alors retrouvées à l'autopsie.

En résumé, la clinique de la fibrose endomyocardique est caractérisée par un tableau

dont les seuls éléments, qui peuvent évoquer le diagnostic, mais qui ne sont pas toujours présents sont :

- l'hyperéossinophilie sanguine sans parasitose
- la fièvre oscillante

et les signes d'une insuffisance cardiaque rapidement progressive s'installant chez un sujet jusqu'alors sain, mais dont l'état général s'est soudainement altéré.

L'absence de tout signe pathognomonique et la diversité des formes conduisent à approfondir les examens paracliniques qui feront l'objet du chapitre suivant.

-:-

CHAPITRE III

-:-

EXAMENS PARACLINIQUES :

La difficulté de poser un diagnostic clinique dans la fibrose endomyocardique a contraint les cliniciens à multiplier les examens complémentaires. Nous les passerons successivement en revue, en se basant sur les resultats observés dans la littérature mondiale. Ce sont :

- l'examen radiologique,
- l'électrocardiogramme,
- le cathétérisme cardiaque,
- le phlébogramme,
- l'électrokymographie et la cinédensigraphie,
- l'hépatogramme,
- le phonocardiogramme externe,
- les examens de laboratoire.

I. EXAMENS RADIOLOGIQUES :

La radiographie du coeur montre habituellement une augmentation globale et moderée du volume cardiaque, quelquefois limitée au ventricule gauche.

Le diamètre transversal mesure normalement de 10 à 13 cm et est inférieur à la moitié du diamètre thoracique au niveau du diaphragme.

Rappelons que le volume du coeur peut être calculé par la formule :

$$V = K \times p \times b \times d \times 0{,}75$$

dans laquelle K = 0,52
p = diamètre longitudinal,
b = diamètre transversal,
d = diamètre en profondeur.

Normalement le volume du coeur est de 300 à 400 ml par m2 de surface. C'est-à-dire que chez un sujet normal, il est de 600 à 700 ml environ. Dans la fibrose endomyocardique le volume du coeur est presque toujours supérieur à ce chiffre.

A la radioscopie, la forme caractéristique est celle decrite sous le nom de forme "en ballon", "en théière", mais elle n'est pas fréquemment rencontrée. De façon generale, on retrouve cependant un bord gauche très oblique avec un point gauche très élevé et un apex plongeant dans l'ombre diaphragmatique et se rapprochant de la paroi thoracique, l'arc moyen gauche peut-être un peu convexe ; le bord droit deborde largement le sternum, réalisant une image triangulaire aux diamètres augmentés en tous sens. Fait important, l'amplitude des battements cardiaques est souvent nettement diminuée et ceci est particulièrement net à la pointe.

Il est peut être difficile à différencier d'un épanchement péricardique, dont l'absence de battement est le signe caracteristique, bien que ceux-ci puissent être egalement presque invisibles dans les gros coeurs dilatés. L'association entre un épanchement et une augmentation de volume du coeur est d'ailleurs souvent possible , dans les nombreux cas difficiles sur le plan radiologique, le meilleur

signe est la variation rapide des images d'épanchement d'un jour à l'autre. En position oblique antérieure gauche, le bord gauche ne devient tangent au rachis qu'après une rotation supérieure aux 30° habituels (angle d'effacement de la pointe).

En transverse gauche, l'espace clair rétrocardiaque est très reduit et peut même disparaître.

Certains auteurs ont signalé la présence de calcifications de l'endocarde (SOMERS et WILLIAMS 1962).

Le seul élément à rechercher est donc l'augmentation du volume du coeur, mais son existence ne peut confirmer definitivement le diagnostic.

LA CINE-ANGIOCARDIOGRAPHIE : elle semble apporter une série de renseignements intéressants que nous nous bornerons simplement à enumérer :

- forme de la cavité ventriculaire,
- épaisseur de la paroi
- mise en évidence de calcifications éventuelles, situées dans l'endocarde.
- état du myocarde : rigidité ou diminution de l'élasticité et de l'extensibilité du muscle cardiaque.
- présence d'une insuffisance mitrale ou tricuspidienne : dans ce cas, l'examen revèle une regurgitation, c'est-à-dire qu'à chaque systole, alors que la masse ventriculaire diminue, le contour auriculaire augmente brusquement en se deplaçant latéralement.

II. <u>ELECTROCARDIOGRAMME</u> :

Il est extrêmement variable selon les cas,

et chez un même malade, au cours des différentes périodes de l'évolution de la maladie :

A) Les troubles du rythme : Il s'agit soit d'une simple tachycardie sinusale ou d'une arythmie complète rapide par fibrillation auriculaire, soit d'un bas voltage des ondes rapides dans les derivations périphériques.

On peut rencontrer egalement des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.

Certains de ces troubles du rythme sont extrêmement graves et peuvent aboutir à un collapsus mortel : par exemple la survenue d'extrasystoles ventriculaires nombreuses et surtout polymorphes ou une tachycardie ventriculaire avec ou sans l'intermédiaire d'une phase de fibrillation ventriculaire.

B) Les surcharges électriques :

L'augmentation du volume de l'oreillette gauche se traduit par un elargissement et un crochetage d'onde P en D1, D2 et AVL ; celle de l'oreillette droite par une onde P élevee et pointue en D2, D3 et aVF ; une onde P large et diphasique en V1 et V2 a d'abord été attribuée à l'oreillette droite puis gauche. L'axe de P dans le plan frontal est devié à gauche ou à droite suivant le lieu de la surcharge.

La surcharge du ventricule gauche peut d'ailleurs être associée à un bloc de branche gauche, quand la deflexion intrinsécoïde dépasse 0,06 secondes et la durée de QRS 0,12 secondes. Le bloc de branche gauche rend difficile l'interprétation de criteres de surcharge gauche : l'amplitude des complexes est le meilleur signe, si RV5 est supérieur

à 26 mm et SV1 + RV5 est supérieur à 35 mm.

L'hypertrophie ventriculaire droite s'accompagne généralement à l'electrocardiogramme d'une deviation à droite de l'axe QRS, avec deviation à gauche de l'axe de T et souvent une rotation horaire autour de l'axe longitudinal (aspect de S1 Q3). L'association d'un bloc incomplet droit et d'une deviation axiale droite de QRS est très évocatrice de l'hypertrophie ventriculaire droite.

La surcharge de deux ventricules combinée se voit très souvent et demeure tres difficile à interpreter. L'association d'une surcharge combinee avec un bloc de branche rend l'analyse de l'electrocardiogramme encore plus delicate et il est prudent de ne parler, dans ces cas de "surcharge combinée" que si l'on est orienté par les donnees cliniques et radiologiques.

C) Les troubles de la conduction ne sont pas rares :

- allongement de l'intervalle P - R
- bloc de branche gauche,
- bloc de branche droit où il est parfois extrêmement difficile de dire s'il s'agit d'un bloc de branche droit ou bien d'une ambolie pulmonaire.

D) Les signes de nécrose myocardique semblent assez rares, ils correspondent parfois à une fibrose parcellaire disséminée dans le myocarde et non à un infarctus véritable.

Par contre, il n'est pas rare de rencontrer un decalage de S - T, une negativite d'onde T.

En résumé, les anomalies decouvertes à

l'électrocardiogramme sont là encore relativement atypiques et ont conduit certains auteurs à les résumer brièvement sous le nom de "dommages cardiaques" : la generalité de ce terme illustre bien les difficultés d'interprétation qui subsistent au décours de cette affection.

3) Le CATHETERISME CARDIAQUE :

Selon certains auteurs, il montre un ensemble d'anomalies qui rappellent de très près celles qu'on observe au cours de la péricardite chronique constrictive ou plus exactement d'une affection entraînant une distension diastolique des ventricules (comme dans la péricardite constrictive ou infiltration myocardique telle qu'une amyloïdose cardiaque par exemple) : il s'agit en effet ici d'un aspect en "Dip-Plateau" la courbe de pression enregistrée dans un des deux ventricules à la diastole (ou dans les deux).

Nous detaillerons en quelques mots cet aspect : au moment de la fermeture des sigmoïdes, à la fin de la systole, le muscle se détend brusquement faisant ainsi chuter la pression diastolique initiale - "Dip protodiastolique" - cette chute de pression se situe, suivant le degré de constriction, entre 0 et 14 mm de mercure (Shillingford 1961) (Perry 1963). Elle est suivie d'un plateau télédiastolique qui se traduit par l'inextensibilité du ventricule, la pression s'élève alors à 15 mm, 20 mm, ou même à 30 mm de mercure dans le ventricule droit (Parry).

Le niveau de plateau telediastolique, et celui du sommet systolique de la courbe de pression ventriculaire fournissent un rapport (rapport de Yu) qui, lorsqu'il est su-

périeur à un sur trois, est considère par cet auteur comme un signe de constriction cardiaque.

Au cours de la fibrose endomyocardique, ce rapport dépasse souvent largement cette valeur, et est parfois même supérieur à un demi (Parry 1963).

La pression auriculaire droite, qui est habituellement augmentee, est de 6 à 20 mm de mercure (au lieu du chiffre normal voisin de 0), et peut prendre un aspect en M ou en W avec ondes X et Y profondes.

L'onde "a" peut être augmentée.

L'onde "X" protosystolique disparaît lorsqu'apparaît une insuffisance tricuspidienne ; et dans les cas sévères, l'oreillette droite et le ventricule droit ont une courbe de pression morphologiquement similaire dite de "ventricularisation". La comparaison des courbes simultanees auriculaires et ventriculaires droites montre d'une part le synchronisme des montees de pression dans les deux cavités lors de la contraction isovolumétrique du ventricule droit, d'autre part, l'asynchronisme des chutes de pression lors de la relaxation isovolumétrique du ventricule droit avec augmentation considérable de pression de l'oreillette droite.

- La pression capillaire pulmonaire est aussi augmentee, de 15 à 20 mm de mercure ; l'onde U est augmentee lorsqu'il existe une insuffisance mitrale associee.

- le debit cardiaque est en général abaissé le volume systolique augmente peu à l'effort physique.

- La pression veineuse est augmentee : elle

atteint souvent ou même dépasse 30 cm d'eau (au lieu du chiffre normal de 10 à 20 cm. d'eau).

4) LE PHLEBOGRAMME :

Il peut montrer un pouls veineux systolique avec disparition de la depression "X" normale, remplacée par la fusion des ondes "C" et "V" en une seule grande onde positive temoignant d'une insuffisance tricuspidienne.

5) L'ELECTROKYMOGRAPHIE ET CINEDENSIGRAPHIE :

Ils peuvent montrer une onde en dôme, se terminant peu après l'onde T de l'électrocardiogramme qui traduit le syndrôme, de l'onde de régurgitation de la courbe de pression auriculaire droite.

6) L'HEPATOGRAMME :

Cet examen pratiqué grâce au polygraphe de Marey, peut montrer le pouls hépatique qui est synchrone de la systole ventriculaire en cas d'insuffisance tricuspidienne.

7) LE PHONOCARDIOGRAMME EXTERNE :

Cet appareil permet de capter le souffle systolique à la pointe ou dans la region xyphoïdienne (parfois dans les deux zones) en precisant si besoin les rapports chronologiques avec l'electrocardiogramme, le phlébogramme jugulaire ou l'hépatogramme.

8) EXAMENS DE LABORATOIRE :

A) signes biologiques :

La presence d'une éosinophilie sanguine considerable est un des traits essentiels dans la forme décrite par Löffler. Il faut cependant savoir que l'hyperéosinophilie varie suivant les périodes et s'abaisse, en général, en fin d'évolution (Löffler), parfois bien avant la mort (deux ans dans le cas de Clark). Enfin rappelons que l'hyper-eosinophilie sanguine manque dans plus de la moitié des cas.

La vitesse de sédimentation est accelérée dans la moitié des cas, mais l'intensité de cette accélération est très variable.

D'autres anomalies humorales ont éte signalées :

- hypoprotidémie avec hyposidérinémie
- hypocholestérolémie,
- réactions syphilitiques faussement positive
- une élevation de l'urée sanguine, une hématurie microscopique, et surtout, une protéinurie ont été assez frequemment remarquee et temoignent d'une perturbation rénale, mais elle est en général tardive.
- citons pour memoire qu'un germe a été isolé, mais son rôle dans la maladie reste extrêmement hypothétique.

B) ETUDE IMMUNOLOGIQUE :

La comparaison entre la fibrose endocardiaque, le coeur rhumatismal et la cardiomégalie d'origine inconnue (H. Van Der Geld et Collab.

1966) a permis de rassembler les éléments suivants :

L'anticorps anticardiaque du type de I.g.G. est plus fréquemment découvert chez les sujets masculins atteints de fibrose endomyocardique (mais on sait que cette maladie se rencontre plus fréquemment chez l'homme - 75 % des cas que chez la femme).

La cryoglobuline est plus élevée dans la fibrose endomyocardique pour les deux sexes.

L'anticorps anticellules pariétales gastriques et l'anticorps antithyroïdien existent plus fréquemment dans la fibrose endomyocardique.

L'étude du liquide d'aspiration péricardique montre la présence de nombreuses cellules éosinophiles et révèle la presence de l'anticorps de type I.g.G.

Les études immunologiques concernant cette maladie, pour intéressantes qu'elles soient, n'ont pas permis jusqu'alors de decouvrir un élément suffisamment constant pour permettre un diagnostic de certitude, mais il semble que leur approfondissement permettra ultérieurement une meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie.

Il en va de même pour l'ensemble des examens complémentaires qui d'une façon générale, confirment le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, avec hypertrophie des ventricules, sans toutefois permettre d'affirmer que l'origine vient d'une fibrose endomyocardique.

Seule l'anatomopathologie conduit au diagnostic rétrospectif et nous essaierons d'examiner en détail ce nouvel aspect de la maladie.

CHAPITRE IV

-:-

NOTIONS D'ANATOMOPATHOLOGIE.

La difficulté du diagnostic, et de la définition même de la maladie, confèrent à ces notions un intérêt fondamental.

Macroscopiquement, on peut noter tout d'abord un épanchement péricardique à formule de transsudat généralement peu abondant. (mais les épanchements importants se rencontrent également).

Le second élement concerne la cardiomégalie: le poids d'un coeur normal est inferieur à 300 grammes chez la femme, à 400 grammes chez l'homme ; dans la fibrose endomyocardique il varie entre 580 à 900 g.

L'augmentation du poids est dûe à la dilatation et l'hypertrophie des deux ventricules et à la dilatation (et parfois l'hypertrophie) des deux oreillettes.

L'épaisseur normale des parois ventriculaires est de 2 à 4 mm. pour le ventricule droit et de 9 à 12 mm. pour le ventricule gauche.

A l'issue de la maladie, l'hypertrophie ventriculaire est constante, mais d'intensite variable. Pour le ventricule droit, on considère generalement comme augmentation legere une

paroi de 5 à 6 mm, moyenne si elle est de 7 à 10 mm; et considerable si elle dépasse 10 mm. Pour le ventricule gauche ces trois degres sont limités par les chiffres suivants : jusqu'à 16 mm, augmentation légère, 17 à 19 mm; augmentation marquee, et au delà de 20 mm, augmentation considérable.

La fibrose tapisse les cavités ventriculaires, plus rarement auriculaires.

D'après les statistiques de GERBAUX, l'atteinte biventriculaire est nettement plus fréquente dans les formes avec éosinophilie (75 % des cas), que dans les formes sans eosinophilie (43,7 %), tandis que seul le ventricule gauche est intéressé dans 18,5 % des premières et 56,2 % des secondes.

D'après l'anatomopathologie, trois formes ont été décrites et, à l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de justifier pleinement cette classification : certains auteurs estiment en effet qu'il s'agit d'états pathologiques de nature differente d'autres pensent au contraire qu'ils sont en presence d'une même affection dont l'aspect est multiforme, ou dont les stades, dans l'evolution, ne sont pas identiques.

La discussion reste encore ouverte et nous nous bornerons ici à décrire les trois formes classiques dejà evoquees.

I. <u>ENDOCARDITE DE LÖFFLER</u> :

Les lésions sont caracterisées par la superposition de plusieurs couches concentriques allant du myocarde à l'endocarde.

Au contact du myocarde, on peut voir une couche de sclérose au sein de laquelle des néo-

vaisseaux, des dépôts d'hemosidérine, des îlots inflammatoires lui confèrent un aspect de tissus granulomateux.

La couche suivante est un tissu sclereux, dense, non fibrillaire et presque acellulaire.

Lui succede une couche de substance hyaline, anhiste.

Enfin, en surface, la dernière couche est constituee d'un thrombus particulièrement riche en fibrine, emprisonnant des hématies.

Aucun vestige d'endothélium normal ne persiste généralement ; enfin on note l'abscence de fibres élastiques au sein de la fibrose: ce caractère histologique est capital car il permet de distinguer la forme de Löffler et la fibroelastose endocardique du nourrisson (qui se rencontre parfois à l'âge adulte).

Outre ces lesions endomyocardiques il convient de noter une importante fibrose interstitielle et interfasciculaire qui prédomine nettement dans la moitié interne de la paroi myocardique.

Cette fibrose est associee à des infiltrats cellulaires à topographie generalement prévasculaire constitués de lymphocytes, de plasmocytes, parfois de cellules eosinophiles.

Enfin il existe quelques lesions degenératives des fibres musculaires.

Les troncs coronaires sont normaux ou sont parfois le siège d'une athérosclérose banale non sténosante, tandis que les artérioles intramyocardiques peuvent être atteintes de dégénérescence hyaline ou de sclérose intimale

et obstruees par une endarterite oblitérante.

D'autres anomalies, extracardiaques accompagnent les lesions précédentes : ce sont des lesions vasculaires, épargnant en géneral les gros vaisseaux et frappant les arterioles dont la lumière est plus ou moins obstruée par des amas de fibrine, des dépôts hyalins ou un épaississement scléreux de l'intima.

En outre, des infiltrats prevasculaires analogues à ceux de la periaterite noueuse sont signalees par Löffler, Roulet et par Langer.

Les anomalies interessant les artérioles pulmonaires, renales, hépatiques, spléniques, cérébrales, et musculaires sont en rapport avec ces altérations vasculaires.

On trouve parfois enfin des infarctus pulmonaires, renaux et spleniques, des lesions de nephrite glomerulaire ou du type Löhlein, de sclerose hepatique, des ulcérations digestives, une atrophie de la fasciculée corticosurrenale.

Dans certaines observations, on a signalé à partir de prelèvements musculaires des lésions artériolaires caractérisées par une hyperplasie de l'endothélium avec, çà et là, une hyalinisation de la paroi et des thrombus fibrinoîdes.

2. FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE DE DAVIES :

Dans cette forme le pericarde est en genéral normal, mais il existe non exceptionnellement un épaississement fibreux du péricarde (Davies, Penchot). La fibrose donne parfois ici macroscopiquement un comblement de la pointe dû à l'accollement de ses parois, entrainant une dépression visible exterieurement

(9 fois, sur 32 cas de Davies et Ball, 1955). (Penchot et Collab. 1960) (Williams et Somers 1960).

Parallèlement, l'oreillette droite est au contraire dilatee.

Au niveau du coeur gauche, Davies a récemment signale une sorte de "crête" formée par un comblement débutant au niveau des valvules sigmoïdes, descendant vers la cloison interventriculaire jusqu'au sommet du ventricule, et atteignant la paroi gauche pour disparaitre dans les piliers de la valvule mitrale. Ce comblement fibreux donne un aspect d'épaississement blanchâtre. 2 à 3 cm au dessus du sommet du ventricule, elle prend un aspect tranchant, acéré. Cette crête est ferme, blanche, cartilagineuse, parsemée de tissu fibreux (Davies 1968).

Au microscope, l'examen de la zone de fibrose montre des fibres collagènes parallèles à la surface, avec parfois métaplasie des fibres élastiques, ou au moins fragmentation desfaisceaux de fibres. L'endothélium est ici conservé par endroits et relativement reconnaissable, ce qui est très inhabituel dans la forme de Löffler.

Au niveau du myocarde,on note un certain degré de degenerescence musculaire et une fibrose interstitielle souvent plus importante au contact de l'endocarde. On note egalement parfois une hyperchromatie nucléique.

Il n'existe généralement pas dans cette forme d'infiltration cellulaire au niveau de l'endocarde, ou du myocarde (Black et Fowler) hormis de rares cas où quelques lymphocytes, histocytes et plasmocytes, sont retrouvés dans l'endocarde.

Les lésions extracardiaque retrouvées sont la conséquence de la cardiopathie : foie cardiaque, infarctus multiples : pulmonaire, splenique, ou renal ; mais la fibrose endomyocardique de Davies ne comporte pas de lésions vasculaires disséminées, ce qui la distingue de l'endocardite de Löffler.

Exceptionnellement, on voit une fibrose endomyocardique associée à une fibrose pancréatique (Black et Fowler).

3. FORMES DE BECKER :

Elle est caractérisée par un oedème mucineux du myocarde lorsque le décès survient en phase aiguë ou par la présence de fibres élastiques si la mort survient en phase chronique.

De nombreuses cellules géantes ont été retrouvées, dans cette forme, dans l'intima de l'artère pulmonaire.

En résumé, il est certain que des différences relativement caractéristiques permettent de distinguer ces 3 formes. Mais il est aussi possible que, le decès survenant à différents stades de la maladie, les modifications histologiques observées soient en fait des étapes successives d'un même processus ; enfin il peut se faire que malgré une morphologie microscopique tissulaire différente, une même origine soit plus tard reconnue, à la faveur de découvertes complémentaires histopathologiques ou immunologiques.

Si le problème de l'étiologie de la maladie

était connu, une grande part du processus pathologique serait découverte : nous aborderons cet aspect de la maladie dans le chapitre suivant.

-:-

CHAPITRE V

-:-

ETIOLOGIE.

De nombreuses hypothèses ont été élaborées, pour tenter d'expliquer la survenue et le mécanisme d'installation de la fibrose endomyocardique.

Aucune n'a pu jusqu'alors être formellement demontrée, et il est possible qu'un ensemble de facteurs puisse, sinon en être la cause, du moins jouer un rôle favorisant : ces facteurs évoqués par de nombreux auteurs, sont donc tous à prendre en consideration.

Nous les examinerons successivement :

1. Une origine carentielle à la vitamine B. a été suggérée. Mais elle a peu d'adeptes car une vitaminothérapie intensive reste inefficace, et de nombreux cas sont observés chez des malades manifestement non carencés (BEDFORD).

Les lesions cardiaques observées au décours de telles carences sont d'ailleurs très differentes.

2. PELLEGRIM et EDGE ont suggéré l'influence d'une hypersensibilité médicamenteuse.

3. Une origine infectieuse a été également

proposée pour expliquer ce phénomène :

Un streptocoque, un staphylocoque et certains virus respiratoires ont été isolés dans quelques cas au décours de la maladie (LÖFFLER LANGER, HOFFMANN, ROULET, BUCHLER).

Ces auteurs supposent qu'un germe peu virulent est susceptible d'entrainer une affection attenuée, mais SUIVIE DE REACTION hyperergique responsable de cette fibrose.

4. Une origine parasitaire a retenu l'attention d'un grand nombre de pathologistes :

Ascaridose, Lambliase (GERBAUX)
Trypanosomiase ou maladie de CHAGAS
Filariose Loa Loa ou Perstans (MARCHAL 1934) (Maire 1936) (MORENAS 1941)
Filariose Wucheriera Malay (COIRAULT et BOYER 1955)
Certains auteurs supposent que la fibrose est due à une ischemie prolongee, ou à la suite d'une hemorragie subendocardique après anoxie.

6. Enfin la théorie actuelle la plus courante et la plus moderne, évoque un phénomène allergique, mais dont le mécanisme serait "déclenché" par des affections ou des agents très divers :

infectieux, chimiques, parasitaires, etc.

Sans vouloir entrer dans le détail, nous illustrerons ces diverses tendances en rappelant quelques faits qui sont à l'origine de ces hypothèses ou susceptibles d'en évoquer de nouvelles.

C'est ainsi que cette maladie si rare en

FRANCE s'est révélée beaucoup plus fréquemment dans les regions où un régime végetarien assez strict était usite : les vegétaux ingérés contenaient une assez forte dose de sérotonine et on a imputé à ces divers agents dont ce dernier - l'origine de la maladie.

H. Van Der Geld a évoqué le cas de fibrose endomyocardique associée à une carcinoïde de l'intestion grêle.

GRAHAM en 1966 a remarque par ailleurs que certains médicaments, comme le méthylsergide peuvent donner une fibrose rétropéritonéale, une fibrose aortique ou valvulaire, une fibrose pulmonaire. Il est donc possible qu'ils puissent être à l'origine de la fibrose endomyocardique.

Enfin la présence d'anticorps antimuqueux gastrique, antithyroïdien, anticardiaque, ayant été souvent retrouvés dans le sérum des malades, on a evoqué une prédisposition à une réactivite auto-immune qui serait un terrain favorable à l'installation de la fibrose.

Plus récemment (1968) DAVIES a entrepris une étude physiopathologique approfondie et a noté les points suivants :

D'une part le courant sanguin issu du coeur est deux fois plus rapide que celui qui y pénètre en raison de la différence de taille des vaisseaux afférents et efférents.

D'autre part on sait que dans certaines cardiopathies familiales et dans l'hypertrophie endocardiaque (comme c'est le cas de fibrose endomyocardiaque).
il existe une élévation anormale du taux de

mucopolysaccharides présent normalement dans l'endocarde et le myocarde.

Or cette accumulation de mucopolysaccharides semble plus importante dans le courant afférent que dans l'efférent.

La fibrose étant localisée surtout au sommet des ventricules et derrière la valve postérieure de la mitrale, son développement pourrait être lié au tourbillonnement sanguin dans ces zones, et au contact prolongé de ces mucopolysaccharides.

En outre, on a l'impression que l'endocarde dans la zone du courant efférent est plus varicularisé et contient plus de voies lymphatiques que celle du courant afférent. Cependant DAVIES n'a pas l'impression que la différence de vascularisation et de drainage lymphatique de l'endocarde soit suffisante pour permettre d'expliquer le phénomène.

Expérimentalement, il a pu constater que l'obstruction des voies lymphatiques provoquait une métaplasie fibro-élastique sans toutefois aboutir à une fibrose endomyocardique.

En resumé la discussion reste donc toujours ouverte, et il n'est pas possible de conclure dans l'état actuel des connaissances ni en ce qui concerne l'origine même de la maladie, ni en ce qui concerne la physiopathologie.

-:-

CHAPITRE VI

-:-

UN CAS CLINIQUE

Pour illustrer l'ensemble de cette étude, et apporter une modeste contribution à l'analyse de cette maladie, nous exposons en detail une observation d'un malade à l'hôpital de VAXJÖ suivi par le Docteur THULESIUS qui m'a autorisé lors de ma visite en SUEDE, à presenter son dossier.

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, employé dans une brasserie marié, depuis quatorze ans, et jugé apte à 20 ans à effectuer son service militaire.

Son état de sante etait excellent. Il fumait environ 10 cigarettes par jour, et consommait une certaine quantité d'alcool quotidiennement.

Ses antécédents pathologiques personnels etaient minimes, hormis la notion d'un coma post-traumatique secondaire à un accident de la voie publique à 27 ans.

Dans les antécédents familiaux, on relève 2 cardiopathies mortelles, mais les renseignements obtenus ont été insuffisants pour préciser le diagnostic, l'âge de ces deux membres proches de sa famille est cependant évocateur - le père avait 35 ans et le frère 13 ans.

Période de debut :

En avril 1966, le sujet notait une asthénie et une fatigabilité d'installation progressive, avec toux nocturne, et expectoration minime. Ces signes n'inquiètent cependant pas le malade qui ne consulte pas à cette époque.

Le 17 mai 1966, la toux persistant, s'intensifiant, et s'accompagnant de douleurs thoraciques et abdominales, sans localisation précise, le malade vient consulter pour la première fois. Il signale en outre un syndrome de rectite. Mais l'examen clinique ne révèle aucun signe particulier et le traitement instauré se borne à des sulfamides et à des antispasmodiques.

Le 19 mai 1966, l'état du malade s'aggrave avec apparition de coliques paroxystiques intenses remplaçant les vagues malaises abdominaux. Il s'agit alors d'une douleur périombilicale, avec irradiation bilatérale en ceinture, n'atteignant pas le thorax, survenant par des crises separees d'accalmies complètes, et s'accompagnant de diarrhee. L'examen clinique reste pauvre hormis une tachycardie à 110.

Dans les jours qui suivent, la diarrhée s'atténue progressivement mais une toux sèche persiste, avec dyspnée de decubitus, et survenue d'un bruit de galop à l'auscultation. La tachycardie ne s'améliore pas. Une défaillance cardiaque est évoquee et le traitement instauré est la cédilanide.

Le 27 mai 1966, le malade est alors hospitalise dans le service de medecine de l'hôpital de VÄXJÖ en SUEDE. A son entrée dans le service, la dyspnée est légère. L'inspection ne révèle ni eodème sous-cutané, ni cyanose

ni pétéchies. La thyroïde est normale, la sphère O.R.L. normale. Le foie la rate et les reins ne sont pas perçus à la palpation.

L'examen neurologique est normal. La percussion evoque un épanchement pleural. L'auscultation cardiaque confirme la tachycardie à 110, le bruit de galop, quelques extrasystoles, un souffle systolique au niveau du bord sternal gauche. La tension artérielle est à 11-8. Examens complémentaires :

- la radio montre un gros coeur (le volume est de 830ml), un comblement du cul de sac pleural, sans foyer au niveau du parenchyme pulmonaire.

- l'electrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 110 par minute, A.P. + 10°, duree de P = 0,08 s ; P - QR = 0,18 s ; AQRS - 40° ; durée de QRS = 0,08 s, la déflexion intransécoïde est absente en V1 ; 0,05 s en V1 ; 0,05 s en V6, Onde T négative en V1 ; onde T est plate en D2, D3 ; QT = 0,35 s.

- Le groupe sanguin est A rhesus (-), la numération formule sanguine est normale ; il n'y a pas d'eosinophilie sanguine.

- les protides totaux sont de 6,2 gramme par 100 ml,
- l'albumine à 3,85 Grammes par 100 ml
- Alpha 1 globuline = 0,34 grammes par 100 ml
- Alpha 2 globuline = 0,59 grammes par 100 ml
- Beta 1 globuline = 0,34 grammes par 100 ml
- Béta 2 globuline = 0,33 grammes par 100 ml

- Gamme globuline = 0,76 grammes par 100ml
- les transaminases : S.G.U.T. = 95 U, S.G.P.T. = 230 u
- les phospatases alcalines = 30 U.K.A.
- les antistreptolysines = 80 U.A.S. / cm3 protéine - c - réactive est à la limite de la normale le test au latex est négatif, absence de L.E. cell. Le facteur antinucléique n'est pas découvert par méthode fluorescente.

Les coprocultures montrent l'absence de bacilles typhiques, parathyphiques et dysenteriae.

Au total, l'histoire de la maladie peut se résumer par des troubles digestifs à type de diarrhée et de coliques avec toux sèche et dyspnée. L'évolution se poursuit par une hépatite et une défaillance cardiaque d'origine inconnue : le diagnostic d'endocardite est posé.

Le 22 juin 1966 les divers symptômes du début ont disparu : le pouls est regulier à 72, le souffle systolique n'est plus perçu à l'auscultation , la tension artérielle est à 13-7, les transaminases : S.G.O.T. = 43 U, S.G.P.T. = 59 u, phosphatases alcalines = 3 U.

Le malade sort de l'hôpital avec un traitement à base de diuretique et de prédnisolone 10 mg par jour. Le malade est mis au repos pendant cinq mois. L'etat du malade est relativement satisfaisant jusqu'au 2 janvier 1957. A cette date le malade revient à la consultation pour l'apparition d'un oedème des membres inferieurs et de nouveau une fatigabilite anormale. Le même traitement que precédemment est prescrit (diurétique et prédnisolone).

Période d'Etat.

Le 17 janvier 1967, c'est-à-dire moins d'un an apres le debut de la maladie, le malade est réhospitalisé.

Le syndrome digestif est de nouveau au premier plan, avec diarrhée et vomissements. De plus la dyspnée est réapparue, avec toux sèche et sensation de picotements thoraciques.

Pour la première fois la température est augmentée à 38°.

On note à l'examen un subictere, une tachycardie importante, un bruit de galop, et un assourdissement des bruits du coeur. Le foie déborde légèrement mais il n'y a pas de splénomégalie.

L'oedème sous cutané a disparu, de même que l'épanchement pleural.

Les transaminases sont remontees : S.G.P.T. = 230 U, S.G.O.T. = 85 U les phosphatases alcalines = 30 U.

De janvier à mars 1967 aucune amélioration n'est enregistrée. Un subfébricule persiste avec la tachycardie. L'électrocardiogramme montre une hypertrophie biauriculaire, un bloc de branche droite ; le phonocardiogramme montre un rythme de galop présystolique à la pointe.

Le scintigramme de la thyroïde révèle un aspect normal. Le métabolisme de base est aussi normal. La recherche serologique des entérovirus est négative. Le dosage de cortisol plasmatique est normal.

La corticothérapie et la digitaline ne semblent pas efficaces.

En avril 1967 le malade est grabataire. L'asthenie et la dyspnée sont intenses. L'électrocardiogramme montre une tachycardie avec fibrillation auriculaire. Un examen psychiatrique est entrepris : une dépression névrotique s'est developpee à la suite de difficultés financieres et de conflit familial.

Au début du mois de mai 1967 une nouvelle rémission relative semble survenir : dyspnée, douleurs et oedème ont disparu, Le malade peut se lever mais la tachyarythmie avec fibrillation auriculaire et l'hypertrophie du coeur sont toujours presentes et l'asthenie persiste. Le malade sort cependant de l'hôpital sous digitaline et diurétique.

Un examen de contrôle est demande pour juillet 1967.

Mais à la fin du mois de mai, le malade decède subitement à son domicile alors qu'il était alité.

Une autopsie est demandee.

Macroscopiquement l'examen confirme la présence d'un gros coeur, et révèle une importante dilatation des deux ventricules sans hypertrophie evidente du ventricule gauche, mais une légère hypertrophie du droit. Les deux oreillettes sont normales. On ne trouve pas de thrombose dans la cavité cardiaque et les trois valvules sigmoïdes sont normales ; au niveau de l'orifice mitral, on note une plaque jaune au-dessus de l'insertion de la grande valve, mais la valvule reste mince, il n'y a pas de stenose, ni d'insuffisance

mitrale organique. Les trois valves triangulaires et les cordages tendineux de l'orifice auriculo-ventriculaire droit ne montrent rien d'anormal. L'endocarde des deux oreillettes et du ventricule droit n'est pas modifié.

Par contre, au niveau de l'endocarde du ventricule gauche, on trouve environ dix plaques fibreuses, blanchâtres, de contours irreguliers, principalement localisees à la cloison interventriculaire, ainsi que quelques plaques isolées à la partie postérieure de la paroi gauche.

La paroi des coronaires ne montre pas de modifications dues à l'artériosclérose. Par contre, on note quelques plaques athéromateuses au niveau de l'aorte.

Dans les poumons on ne trouve aucun aspect de pneumonie, ni d'infarctus ; la trachée et les bronches sont normales ; un foie cardiaque congestif sans aspect de cirrhose est noté. Le pancréas, les reins, les uretères, la prostate sont normaux. La thyroïde, les surrénales, l'hypophyse sont macroscopiquement normales. Dans le cerveau, on ne trouve pas d'hémorragie ni d'anévrisme, il n'y a pas de modifications macroscopiques de la paroi des vaisseaux.

Nous n'avons malheureusement pas un compte-rendu histologique des organes.

Au total, l'autopsie a permis de poser le diagnostic de fibrose endocardique sans toutefois pouvoir apporter des précisions certaines en ce qui concerne la classification exacte du type de la maladie. La forme présentée évoque cependant la fibrose de Davies

car l'absence d'éosinophilie et la conservation partielle de l'endocarde malgre les plaques fibreuses blanchâtres, ne sont pas en faveur de la forme de Löffler.

Nous ne pouvons que regretter de n'avoir pu obtenir de coupes histologiques de la paroi endomyocardique qui auraient permis de conclure.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

La fibrose endomyocardique représente à l'heure actuelle un sujet de recherche extrêmement vaste car son analyse depuis l'étiologie jusqu'à la thérapeutique se révèle constellee de points d'interrogations que nous n'avons pas eu la possibilite de resoudre dans cette thèse. Nous avons tente simplement de formuler le problème à tous les niveaux, et de faire le point des connaissances actuelles dans ce domaine.

1. L'étiologie est inconnue malgré les nombreuses hypothèses émises, et on ne peut que supposer que les études immunologiques et biologiques permettront un jour de lever le voile sur le mecanisme physiopathologique de la maladie. La recherche entreprise par Davies sur les mucopolysaccharides est peut-être un pas en avant dans cette voie.

2. Le diagnostic clinique est encore extrêmement difficile et ne peut se poser que comme diagnostic de presomption. Classiquement la maladie se traduit surtout par l'apparition d'une insuffisance cardiaque rapidement progressive :

soit insuffisance cardiaque globale,

soit insuffisance ventriculaire gauche,
soit insuffisance ventriculaire droite,

survenant chez un homme encore jeune (plus souvent que chez une femme), apparemment sain et sans antecedents cardiopathiques.

Rare en Europe, elle semble par contre fréquente en Afrique, parmi les populations noires ou carencees, ou à diététique alimentaire végétarienne.

3. Les examens paracliniques sont décevants et ne permettent aucun diagnostic de certitude.

Ils révèlent simplement un gros coeur classiquement en ballon ou en théière, avec insuffisance mitrale ou insuffisance tricuspidienne fonctionnelle. Le diagnostic différentiel se pose parfois avec une péricardite constrictive. Les troubles du rythme sont souvent presents, mais variables selon les cas et les périodes de la maladie.

4. Une divergence d'opinions subsiste en ce qui concerne la nosologie et la définition même de la maladie qui demeure caracterisee par la notion d'anatomopathologie : apparition de fibrose au niveau de l'endocarde pouvant aller jusqu'à la destruction de toute structure endotheliale comme dans la forme de Löffler, ou respectant, par zones l'endocarde, comme dans la forme de Davies.

5. Le traitement à instaurer demeure décevant et ne peut être que symptomatique. On utilise à l'heure actuelle la corticothérapie, les tonicardiaques majeurs et les diurétiques. Malgré les remissions observées, la fin survient souvent rapidement entre 3 semaines et 12 mois.

La gravité de cette maladie autoriserait à formuler un nouvel espoir à l'heure où les transplantations cardiaques deviennent possibles, mais la difficulte de poser le diagnostic avant le stade ultime rendent l'indication extrêmement delicate à poser.

Nous souhaitons que cette thèse ait apporté une modeste contribution à l'etude de cette maladie dont la rareté en France rend difficile l'analyse systématique mais qui, par les nombreuses "inconnues" qui subsistent tout au long de sa description, ne peut que tenter le médecin chercheur et le biologiste.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

-:-

ALAJOUANINE T., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., et CAMBIER J.
Encephalite, puis endocardite fibroplastique d'origine filarienne.
Revue Neurol. Novembre 1959, 101, 656-660.

ANDRE R. et DUHAMEL G.
Sur un cas d'endocardite de Löffler avec étude anatomique.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1, 1964, 115, n° 14, 1215-1221.

ABRAHAMS D.G. (1962)
Q. Jl. Med. 31, 1.

ANDRADE Z.A., GUILARAES A.C. (1964)
Br. Heart J., 26, 813.

BALL J.D., WILLIAMS A.W., DAVIES J.N.P. (1954)
Lancet, i, 1049.

BECKER B.J., CHATGIDAKIS C.B. et VAN ZINGEN B.
Circulation, mars 1953, 7, 545-556.

BEDFORD D.E., KONSTA M.G.Lis.
Brit. Heart J. 1946, 8, 236.

BOYER P.
Thèse, Paris, 1955.

BLACK M., FOWLER J.M. (1965)
Br. Med. i, 682.

BRINK A.L., WEBER H.W. (1966)
Afr. Med. J., 40, 455.

BUHLER F.
Zschr. ges. inn. Med., 15 octobre 1954, 2, 957-961.

BERTLEY O., BJORNTORP P., KNUTSON, THULESIUS O. et VARNAWSKAS E.
Acta Med. scand. I, 963 : 173, 207.

BELFRAGE S., BENGT W., JOHANSSON, JAN LARSSON et NORDEN J.G.
Sârtryck et Nordisk Medicin, 1965, 74, 792-795.

BROCKINGTON I.F., GOODWIN J.F.
Endomyocardial fibrosis in European Resident in tropical Africa.
Lancet, 1966.

CAMPBELL J. et SOMERSK.
Brit. Med. J., 21, 5, 1960, n° 5, 185, 1540-1541.

CLERK C.M., VALENTINE E. et BLOUNT S.G.
New England J. Med., 23, 2, 1956, 254, 349-355.

CLOETENS W. de MEY D., MAHIEUX A., SOLOMENTSEV B. (1959).
Annales Soc. Belge Méd. Trop., 39, 799.

COCKSHOTT W.P. (1965)
Br. J. Radiol., 38; 192.

COELHO E., PIMENTAL J.C. (1963).
Am. j. Med., 35, 569.

CONNOR.
Am. Heart J. (1967), 64, 687,
Am. Heart J. (1968), 75, 107.

DAVIES J.N.P.
East African Med. J., Jap. (Janv. 1948,
25, 10, 14).

DAVIES J.N.P. BALL (1955)
Br. Heart J., 17, 337.

DAVIES J.N.P., COLES R.M. (1960)
Am. Heart J., 59, 600.

DAVIES J.N.P. (1962).
East African Med. J. 39, 5.

DAVIES J.N.P.
The ridge in endomyocardial fibrosis.
23 mars 1968, Lancet.

DEMATTOS A.G. et collab. (1963).
Arch. Bras. Cardiol., 16, 17.

DEBENEDETTI, VIGUIER M.
Thèse, Paris, 1960.

ADINGTON G.M.
Maladie cardiovasculaire, cause de deces
dans la côte de l'Or africaine,
Trans. Roy. Trop. Med. Hyg. (sept. 1954).
48, 419-425.

EDGE J.R.
La fibrose du myocarde consécutive à un
traitement arsenical.
Lancet, 1946, 251, 675.

FELIX H., PLANCHU G., GIROUD M., LESBRE F.
(1965) Lyon Méd., 214, 1461.

FLYNN J.E., MANN F.D. (1946).
Am. heart J., 31, 757.

FOURNIER P., VOISIN C., PANCHANT M., MACQUET V. (1961).
Lille Med., 42.

FOY J.M., PARRATT J.R. (1960).
J. Pharm. 12, 360.

GELFAND M.
Centre Aft. J. Med., sept. 1957, 3, n° 9, 374-376.

GERBAUX A., GARIN J.P. et LENEGRE J.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1957, 73, n° 25-26, 873-887.

GERBAUX A., BENNACEUR M., BRUX J. de et LENEGRE J.
Arch. Mal. Coeur, Août 1956, 49, 689-715.

GERBAUX A. et RULLIERE R.
Semaine Hôp. Paris, 1958, 34, 1780.

GERBAUX A.
Encyclopédie Médico-chirurgicale Paris (1966), 11008 A 10.

GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P., OLIVIER G., HERTAULT J. (1959).
Montpellier Méd., 55, 44.

GODEAU P., GERBAUX A., FERRANE J., RISENTHAL D., SIQUIER F. (1964).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 115, 1223.

GRAY I.R. (1951).
Br. Heart J. 13, 387.

HOFFMANN H. et THEMEL K.
Zscht. gas. inn. Med. ler janvier 1953, 8, 7, 21.

HOUCKEE et MERLEN J.F.
Arch. Mal. du Coeur, 1958, 51, 968.

HUGHES A. et SMITH G.H.
Brit. Heart J., oct. 1953, 15, 450-452.

JORDAN A., SHARMA O.P., UYQUR I., ZELEFSKY M.N., KAPLAN N., FRANK C.W. (1966).
Circulation, 34, 137.

JOHNY K.V. et ANANTHACHARI M.D.
Am. Heart J., mai 1965, 69, N° 5, 591-598.

JOSSERAND E. et GALLAVARDIN L.
Arch. Gen. Méd. I, 901, 188, 513.

LANGER.
Verh. Deutsch. Ges. Kreislauff, 1954, 20, 242.

LENNOX P.
J. Path. Bact. oct. 1948, 60, 621-628.

LOFFLER W.
Schweiz. Med. Wscht., 1936, 66, 817.

LOFFLER W.
Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 3693.

LYNCH J.B. et WATT J.
Brit. Heart J., 1957, 19, 173.

MAIRE G., FRICKER J., WARTER et BLOCH H.R.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1936, 52, 1307.

MARIE J. et coll.
Ann. Pedia. (suppl. sem. Hôp. Paris), 2 nov. 1963, n° 39, n° 49, 2303.

MARGAREY F. (1949).
J. Path. Bact. 61, 203.

MARTIN M., MULET M., PELOUX Y. (1962).
Marseille Méd. 99, 718.

MAZAUD R., ANDRE L.J. et NGUYEN ANH TUET.
Presse Méd. 13 Avr. 1963, 71 nº 18, 917-918.

NAGARATNAM N. et DISSANAYAKE R.V.P.
Brit. Heart J., avr. 1959, 21, nº 2, 167.

O'BRIEN W.
Brit. Med. J., 16 octobre 1954, 2, 899.

OJO G.O., PARRATT J.F.
1966, Lancet, i, 854.

OKADA.
The Japanese Heart Journal (1961), 2, 220.

PARRY E.M.O. (1965).
Brit. Med. J., i, 921.

PARRY E.H.O., ABREHAMS D.G. (1965).
Q.J.L. Med. 34, 383.

PANNIER R., JAUSSENS P.G., VERSTRAETEN J., VANGENABEEK A. (1964).
Malatt. Cardiovasc. 5, I.

PELLEGRINI G.
Minerva Med., 1er sept. 1949, 40, 260-265.

PEUCHOT G., LATOUR H. et PUECH P.
Arch. Mal. Coeur, Fev. 1960, 53, nº 2, 218-219.

RULLIERE R.
Thèse, Paris, 1957, n° 507.

ROULET F.
Schweiz. Med. Wschr., 1944, 74, 247.

SCHILLINGFORD J.P. et SOMERS K.
Brit. Heart J., 7, 1961, 23, n° 4, 433.

SMITH J.J. et FURTH J.
Arch. of Int. Med., 5, 1943, 71, 602.

SOMERS K. et WILLIAMS A.W.
Brit. Heart J., 5, 1962, 24, n° 3, 324.

STERNON J., PARMENTIER R., KENIS J. et VAN-BREUSEGHEM R.
Ann. Soc. Belge Med. Trop., 30, 6, 1962.

TURNER P. et MANSON, BAHR PEC.
Brit. Heart J., 6, 1960, 22, n° 3, 305-310.

THORSON A.H. (1958).
Acta Med. Scand. 161, suppl. N° 334.

VAN DEN BREKEL, C.H.M. (1956).
MD thesis, Yniversity of Amsterdam.

VAN DEN GELD H. (1964).
Lancet, ii, 617.

VAN DEN GELD H. (1966).
Ph D tjesis, Amsterdam (unpublished).

VAN DEN GELD H.
Oosterhnis, H.J.G.H. 1966, Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 631.

VAN DEN GELD H., PEETOOM F., SOMERS K., KANYERZZI B.R. (decembre 3, 1966), pp. 1210-1214. The Lancet)

VAN LOGHEM, LANGEREIS E., PEETOOM F., HART M., VAN DET.
Blood Trans. Stockholm, p. 55.

WENGER R.
Endokardfibrosen.
Thieme, Stuttgart, 1964.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-